Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 210 del 9 settembre 1998 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Mercoledì, 9 settembre 1998** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 155

MINISTERO DELLA SANITÀ

Comunicato riguardante modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «OLANSEK-Olanzapina».

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Comunicato riguardante la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «OLANSEK Olanzapina» iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/96/021/001/010

Con decisione della Commissione europea n. C (98) 749 del 26 marzo 1998, notificata alla Repubblica italiana il 30 marzo 1998 e pervenuta a questa Amministrazione il 23 aprile 1998, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale OLANSEK Olanzapina è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato 1 della presente decisione;

b) l'allegato IIIB (foglio illustrativo) è sostituito dall'allegato 2 della predetta decisione.

ALLEGATO 1

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa di OLANSEK 2,5 mg contiene 2,5 mg di olanzapina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite per somministrazione orale
OLANSEK compresse 2,5 mg si presenta sotto forma di compresse bianche, rivestite e con stampato il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1.1 Indicazioni terapeutiche

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.

4.1.2 Ulteriori informazioni sugli studi clinici

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asbërg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (p=0,001) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio iniziale consigliato di olanzapina è di 10 mg per via orale in dose unica giornaliera, indipendentemente dall'assunzione dei pasti.
In base alla condizione clinica del paziente, il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. Una dose giornaliera superiore alla dose terapeutica consigliata di 10 mg, ad esempio una dose giornaliera fino a 15 mg o superiore, è raccomandata solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

Bambini: olanzapina non è stata valutata in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani: generalmente, non è richiesto un dosaggio iniziale più basso, anche se una riduzione della dose dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando le situazioni cliniche lo consigliano.

Pazienti con insufficienza renale e/o epatica: in questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

Variazioni posologiche legate al sesso del paziente: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio per pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

Pazienti fumatori: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori.

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti (vedere anche Paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere e Paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche).

4.3 Controindicazioni

Olanzapina é controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualunque dei suoi componenti. Olanzapina è controindicata nei pazienti notoriamente a rischio per il glaucoma ad angolo chiuso.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Malattie concomitanti. Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica in vitro, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Lattosio: olanzapina compresse contiene lattosio.

Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consiglia cautela in pazienti con SGPT e/o SGOT elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici. In presenza di valori elevati di SGOT e/o SGPT durante la terapia con olanzapina, devono essere effettuati controlli periodici e deve essere tenuta presente la possibilità di una riduzione del dosaggio.

Come per altri farmaci neurolettici, si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origina, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. 32 pazienti con precedenti di neutropenia od agranulocitosi correlate a clozapina hanno ricevuto olanzapina senza presentare una diminuzione della neutrofilia basale.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN). La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al il trattamento antipsicotico. Rari casi, riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina.
Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta.

Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere sospesi.
Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da patologie associate a convulsioni.

Discinesia tardiva. Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

A causa degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In studi clinici con olanzapina condotti su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Nel corso di studi clinici, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti. Solo in 8 pazienti su 1685 si é osservato in varie situazioni un intervallo QT corretto aumentato. Comunque, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Altri farmaci potenzialmente in grado di interferire con olanzapina. Dosi singole di un antiacido (Alluminio, magnesio) o di cimetidina non interferiscono con la biodisponibilità orale di olanzapina. Comunque, la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.
Il fumo (nei pazienti non fumatori la clearance di olanzapina è ridotta del 33% e l'emivita è prolungata del 21% rispetto ai pazienti fumatori) o la contemporanea terapia con carbamazepina (la clearance di olanzapina è aumentata del 44% e l'emivita terminale è ridotta del 20% quando viene somministrata contemporaneamente a carbamazepina) possono accelerare il metabolismo dell'olanzapina. Il fumo e la terapia con carbamazepina inducono l'attività del citocromo P450-1A2.
La farmacocinetica della teofillina, che viene metabolizzata dal citocromo P450-1A2, non e modificata dall'olanzapina. L'effetto di potenti inibitori dell'attività del citocromo P450-1A2 sulla farmacocinetica dell'olanzapina non è stato studiato.

Potenziali interferenze di olanzapina con altri farmaci. In studi clinici con dose singola di olanzapina, non e stata osservata inibizione del metabolismo di farmaci quali imipramina-desipramina (P450-2D6 o P450-3A/1A2), warfarin (P450-2C9), teofillina (P450-1A2) o diazepam (P450-3A4 e P450-2C19).
Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.
E' stata studiata in vitro la capacità di olanzapina di inibire il metabolismo indotto da 5 citocromi principali. Tali studi evidenziarono costanti di inibizione per il 3A4 (491 μM), 2C9 (751μM), 1A2 (36 μM), 2C19 (920 μM), 2D6(89 μM), che confrontate con le concentrazioni plasmatiche di olanzapina di circa 0,2 μM, significherebbero un'attività inibitoria massima dell'olanzapina inferiore allo 0,7% sui sistemi citocromiali P450.
L'implicazione clinica di queste scoperte è sconosciuta.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza. Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico in caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina.
Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Allattamento. Durante l'allattamento di ratti trattati con olanzapina, il farmaco è stato eliminato con il latte. Non è noto se olanzapina venga eliminata nel latte materno umano. Le pazienti devono essere avvertite di non allattàre al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenti (>10%).
I soli effetti indesiderati frequenti riscontrati nei pazienti trattati con olanzapina durante gli studi clinici, sono stati la sonnolenza e l'aumento ponderale. L'aumento ponderale é stato correlato alla presenza, prima del trattamento, di un indice di massa corporea più basso ed all'impiego di un dosaggio iniziale uguale o superiore a 15 mg.

Occasionali (1-10%).
Effetti indesiderati occasionali verificatisi con olanzapina durante gli studi clinici sono stati vertigini, aumento dell'appetito, edema periferico, ipotensione ortostatica e lievi e transitori effetti anticolinergici, quali stipsi e secchezza delle fauci.
Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedi paragrafo 4.4).

In studi clinici controllati, i pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di informazioni anamnestiche dettagliate relative alla presenza di disturbi individuali del movimento di natura extrapiramidale ad esordio acuto e tardivo, allo stato attuale non è possibile concludere che olanzapina induca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Rari (<1%):
Raramente sono state osservate reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea.

Altri effetti:
Talvolta sono stati riscontrati innalzamenti dei livelli plasmatici di prolattina, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggioranza dei pazienti, i livelli sono tornati a valori normali senza interrompere il trattamento.
Come per altri antipsicotici, casi rari, riferiti come Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN), sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina (vedere anche paragrafo 4.4. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
In rari casi sono stati osservati elevati livelli di creatinfosfochinasi.
Come per altri farmaci neurolettici, sono state occasionalmente osservate alterazioni ematologiche, quali leucopenia e trombocitopenia.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sempre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un'adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non è cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta puo determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare eventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità ($Ki<100$ nM) per i recettori della serotonina 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6, della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m_1-m_5), per quelli adrenergici α_1 ed istaminici H_1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2.
Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (>65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 L/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di effetti collaterali.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 L/ora). Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n=467) e di sesso maschile (n=869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina <10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance del farmaco (21,2 verso 25,0 L/ora) rispetto ai soggetti sani. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57% dell'olanzapina marcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 L/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 L/ora).

In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 L/ora).
La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori. Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/mL olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'α_1 glicoproteina acida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale.

La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si é sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica.

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg).
Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo).

La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri che sui tessuti di mammifero in vivo ed in vitro.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacopea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
OLANSEK compresse 2,5 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 28 compresse.

Flaconi
OLANSEK compresse 2,5 mg è confezionato in flaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly UK Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/021/001 OLANSEK - 2.5 mg - compresse rivestite - flacone contenente 100 compresse rivestite.

EU/1/96/021/002 OLANSEK - 2.5 mg - compresse rivestite - 28 compresse rivestite in strisce, per scatola.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa di OLANSEK 5 mg contiene 5 mg di olanzapina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite per somministrazione orale
OLANSEK compresse 5 mg si presenta sotto forma di compresse bianche, rivestite e con stampato il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1.1 Indicazioni terapeutiche

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.

4.1.2 Ulteriori informazioni sugli studi clinici

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (p=0,001) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio iniziale consigliato di olanzapina è di 10 mg per via orale in dose unica giornaliera, indipendentemente dall'assunzione dei pasti.
In base alla condizione clinica del paziente, il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. Una dose giornaliera superiore alla dose terapeutica consigliata di 10 mg, ad esempio una dose giornaliera fino a 15 mg o superiore, è raccomandata solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

Bambini: olanzapina non è stata valutata in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani: generalmente, non è richiesto un dosaggio iniziale più basso, anche se una riduzione della dose dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando le situazioni cliniche lo consigliano.

Pazienti con insufficienza renale e/o epatica: in questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

Variazioni posologiche legate al sesso del paziente: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio per pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

Pazienti fumatori: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori.

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti (vedere anche Paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere e Paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche).

4.3 Controindicazioni

Olanzapina é controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualunque dei suoi componenti. Olanzapina è controindicata nei pazienti notoriamente a rischio per il glaucoma ad angolo chiuso.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Malattie concomitanti. Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica in vitro, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Lattosio: olanzapina compresse contiene lattosio.

Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consiglia cautela in pazienti con SGPT e/o SGOT elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici. In presenza di valori elevati di SGOT e/o SGPT durante la terapia con olanzapina, devono essere effettuati controlli periodici e deve essere tenuta presente la possibilità di una riduzione del dosaggio.

Come per altri farmaci neurolettici, si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/oneutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. 32 pazienti con precedenti di neutropenia od agranulocitosi correlate a clozapina hanno ricevuto olanzapina senza presentare una diminuzione della neutrofilia basale.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN). La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al il trattamento antipsicotico. Rari casi, riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina.
Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta.

Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere sospesi.
Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da patologie associate a convulsioni.

Discinesia tardiva. Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

A causa degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In studi clinici con olanzapina condotti su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Nel corso di studi clinici, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti. Solo in 8 pazienti su 1685 si é osservato in varie situazioni un intervallo QT corretto aumentato. Comunque, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Altri farmaci potenzialmente in grado di interferire con olanzapina. Dosi singole di un antiacido (Alluminio, magnesio) o di cimetidina non interferiscono con la biodisponibilità orale di olanzapina. Comunque, la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.
Il fumo (nei pazienti non fumatori la clearance di olanzapina è ridotta del 33% e l'emivita è prolungata del 21% rispetto ai pazienti fumatori) o la contemporanea terapia con carbamazepina (la clearance di olanzapina è aumentata del 44% e l'emivita terminale è ridotta del 20% quando viene somministrata contemporaneamente a carbamazepina) possono accelerare il metabolismo dell'olanzapina. Il fumo e la terapia con carbamazepina inducono l'attività del citocromo P450-1A2.
La farmacocinetica della teofillina, che viene metabolizzata dal citocromo P450-1A2, non e modificata dall'olanzapina. L'effetto di potenti inibitori dell'attività del citocromo P450-1A2 sulla farmacocinetica dell'olanzapina non è stato studiato.

Potenziali interferenze di olanzapina con altri farmaci. In studi clinici con dose singola di olanzapina, non è stata osservata inibizione del metabolismo di farmaci quali imipramina-desipramina (P450-2D6 o P450-3A/1A2), warfarin (P450-2C9), teofillina (P450-1A2) o diazepam (P450-3A4 e P450-2C19).
Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.
E' stata studiata in vitro la capacità di olanzapina di inibire il metabolismo indotto da 5 citocromi principali. Tali studi evidenziarono costanti di inibizione per il 3A4 (491 μM), 2C9 (751μM), 1A2 (36 μM), 2C19 (920 μM), 2D6(89 μM), che confrontate con le concentrazioni plasmatiche di olanzapina di circa 0,2 μM, significherebbero un'attività inibitoria massima dell'olanzapina inferiore allo 0,7% sui sistemi citocromiali P450.
L'implicazione clinica di queste scoperte è sconosciuta.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza. Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico in caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina.
Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Allattamento. Durante l'allattamento di ratti trattati con olanzapina, il farmaco è stato eliminato con il latte. Non è noto se olanzapina venga eliminata nel latte materno umano. Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenti (>10%).
I soli effetti indesiderati frequenti riscontrati nei pazienti trattati con olanzapina durante gli studi clinici, sono stati la sonnolenza e l'aumento ponderale. L'aumento ponderale é stato correlato alla presenza, prima del trattamento, di un indice di massa corporea più basso ed all'impiego di un dosaggio iniziale uguale o superiore a 15 mg.

Occasionali (1-10%).
Effetti indesiderati occasionali verificatisi con olanzapina durante gli studi clinici sono stati vertigini, aumento dell'appetito, edema periferico, ipotensione ortostatica e lievi e transitori effetti anticolinergici, quali stipsi e secchezza delle fauci.
Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedi paragrafo 4.4).

In studi clinici controllati, i pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di informazioni anamnestiche dettagliate relative alla presenza di disturbi individuali del movimento di natura extrapiramidale ad esordio acuto e tardivo, allo stato attuale non è possibile concludere che olanzapina induca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Rari (<1%):
Raramente sono state osservate reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea.

Altri effetti:
Talvolta sono stati riscontrati innalzamenti dei livelli plasmatici di prolattina, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggioranza dei pazienti, i livelli sono tornati a valori normali senza interrompere il trattamento.
Come per altri antipsicotici, rari casi, riferiti come Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN), sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina (vedere anche paragrafo 4.4. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
In rari casi sono stati osservati elevati livelli di creatinfosfochinasi.
Come per altri farmaci neurolettici, sono state occasionalmente osservate alterazioni ematologiche, quali leucopenia e trombocitopenia.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sempre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un'adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non è cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare eventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki<100 nM) per i recettori della serotonina 5-HT2A/2C, 5-HT3, 5-HT6, della dopamina D1, D2, D3, D4, D5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m1-m5), per quelli adrenergici $\alpha 1$ ed istaminici H1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT2 rispetto a quelli dopaminergici D2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori 5HT2A superiore a quello dei recettori dopaminergici D2.
Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 L/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di effetti collaterali.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 L/ora). Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n=467) e di sesso maschile (n=869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina <10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance del farmaco (21,2 verso 25,0 L/ora) rispetto ai soggetti sani. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57% dell'olanzapina marcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 L/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 L/ora).

In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 L/ora).
La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori. Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/mL olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'α1 glicoproteina acida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale.

La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si é sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica.

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg).
Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo).

La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri che sui tessuti di mammifero in vivo ed in vitro.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacopea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
OLANSEK compresse 5 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 28 compresse.

Flaconi
OLANSEK compresse 5 mg è confezionato in flaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly UK Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/021/003 OLANSEK - 5 mg - compresse rivestite - flacone contenente 100compresse rivestite.

EU/1/96/021/004 OLANSEK - 5 mg - compresse rivestite - 28 compresse rivestite in strisce, per scatola.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa di OLANSEK 7,5 mg contiene 7,5 mg di olanzapina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite per somministrazione orale
OLANSEK compresse 7,5 mg si presenta sotto forma di compresse bianche, rivestite e con stampato il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1.1 Indicazioni terapeutiche

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.

4.1.2 Ulteriori informazioni sugli studi clinici

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (p=0,001) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio iniziale consigliato di olanzapina è di 10 mg per via orale in dose unica giornaliera, indipendentemente dall'assunzione dei pasti.
In base alla condizione clinica del paziente, il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. Una dose giornaliera superiore alla dose terapeutica consigliata di 10 mg, ad esempio una dose giornaliera fino a 15 mg o superiore, è raccomandata solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

Bambini: olanzapina non è stata valutata in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani: generalmente, non è richiesto un dosaggio iniziale più basso, anche se una riduzione della dose dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando le situazioni cliniche lo consigliano.

Pazienti con insufficienza renale e/o epatica: in questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

Variazioni posologiche legate al sesso del paziente: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio per pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

Pazienti fumatori: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori.

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti (vedere anche Paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere e Paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche).

4.3 Controindicazioni

Olanzapina é controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualunque dei suoi componenti. Olanzapina è controindicata nei pazienti notoriamente a rischio per il glaucoma ad angolo chiuso.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Malattie concomitanti. Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica in vitro, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Lattosio: olanzapina compresse contiene lattosio.

Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consiglia cautela in pazienti con SGPT e/o SGOT elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici. In presenza di valori elevati di SGOT e/o SGPT durante la terapia con olanzapina, devono essere effettuati controlli periodici e deve essere tenuta presente la possibilità di una riduzione del dosaggio.

Come per altri farmaci neurolettici, si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. 32 pazienti con precedenti di neutropenia od agranulocitosi correlate a clozapina hanno ricevuto olanzapina senza presentare una diminuzione della neutrofilia basale.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN). La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al il trattamento antipsicotico. Rari casi, riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina.
Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta.

Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere sospesi.
Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da patologie associate a convulsioni.

Discinesia tardiva. Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

A causa degli degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In studi clinici con olanzapina condotti su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Nel corso di studi clinici, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti. Solo in 8 pazienti su 1685 si é osservato in varie situazioni un intervallo QT corretto aumentato. Comunque, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Altri farmaci potenzialmente in grado di interferire con olanzapina. Dosi singole di un antiacido (Alluminio, magnesio) o di cimetidina non interferiscono con la biodisponibilità orale di olanzapina. Comunque, la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.
Il fumo (nei pazienti non fumatori la clearance di olanzapina è ridotta del 33% e l'emivita è prolungata del 21% rispetto ai pazienti fumatori) o la contemporanea terapia con carbamazepina (la clearance di olanzapina è aumentata del 44% e l'emivita terminale è ridotta del 20% quando viene somministrata contemporaneamente a carbamazepina) possono accelerare il metabolismo dell'olanzapina. Il fumo e la terapia con carbamazepina inducono l'attività del citocromo P450-1A2.
La farmacocinetica della teofillina, che viene metabolizzata dal citocromo P450-1A2, non e modificata dall'olanzapina. L'effetto di potenti inibitori dell'attività del citocromo P450-1A2 sulla farmacocinetica dell'olanzapina non è stato studiato.

Potenziali interferenze di olanzapina con altri farmaci. In studi clinici con dose singola di olanzapina, non è stata osservata inibizione del metabolismo di farmaci quali imipramina-desipramina (P450-2D6 o P450-3A/1A2), warfarin (P450-2C9), teofillina (P450-1A2) o diazepam (P450-3A4 e P450-2C19).
Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.
E' stata studiata in vitro la capacità di olanzapina di inibire il metabolismo indotto da 5 citocromi principali. Tali studi evidenziarono costanti di inibizione per il 3A4 (491 μM), 2C9 (751μM), 1A2 (36 μM), 2C19 (920 μM), 2D6(89 μM), che confrontate con le concentrazioni plasmatiche di olanzapina di circa 0,2 μM, significherebbero un'attività inibitoria massima dell'olanzapina inferiore allo 0,7% sui sistemi citocromiali P450.
L'implicazione clinica di queste scoperte è sconosciuta.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza. Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico in caso gravidanza in atto o programmatain corso di trattamento con olanzapina.
Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Allattamento. Durante l'allattamento di ratti trattati con olanzapina, il farmaco è stato eliminato con il latte. Non è noto se olanzapina venga eliminata nel latte materno umano. Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenti (>10%).
I soli effetti indesiderati frequenti riscontrati nei pazienti trattati con olanzapina durante gli studi clinici, sono stati la sonnolenza e l'aumento ponderale. L'aumento ponderale é stato correlato alla presenza, prima del trattamento, di un indice di massa corporea più basso ed all'impiego di un dosaggio iniziale uguale o superiore a 15 mg.

Occasionali (1-10%).
Effetti indesiderati occasionali verificatisi con olanzapina durante gli studi clinici sono stati vertigini, aumento dell'appetito, edema periferico, ipotensione ortostatica e lievi e transitori effetti anticolinergici, quali stipsi e secchezza delle fauci.
Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedi paragrafo 4.4).

In studi clinici controllati, i pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di informazioni anamnestiche dettagliate relative alla presenza di disturbi individuali del movimento di natura extrapiramidale ad esordio acuto e tardivo, allo stato attuale non è possibile concludere che olanzapina induca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Rari (<1%):
Raramente sono state osservate reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea.

Altri effetti:
Talvolta sono stati riscontrati innalzamenti dei livelli plasmatici di prolattina, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggioranza dei pazienti, i livelli sono tornati a valori normali senza interrompere il trattamento.
Come per altri antipsicotici, rari casi, riferiti come Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN), sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina (vedere anche paragrafo 4.4. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
In rari casi sono stati osservati elevati livelli di creatinfosfochinasi.
Come per altri farmaci neurolettici, sono state occasionalmente osservate alterazioni ematologiche, quali leucopenia e trombocitopenia.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sempre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non è cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta puo determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare eventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki<100 nM) per i recettori della serotonina 5-HT2A/2C, 5-HT3, 5-HT6, della dopamina D1, D2, D3, D4, D5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m1-m5), per quelli adrenergici $\alpha 1$ ed istaminici H1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT2 rispetto a quelli dopaminergici D2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori 5HT2A superiore a quello dei recettori dopaminergici D2.
Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (>65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 L/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di effetti collaterali.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 L/ora). Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n=467) e di sesso maschile (n=869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina <10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance del farmaco (21,2 verso 25,0 L/ora) rispetto ai soggetti sani. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57% dell'olanzapina marcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 L/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 L/ora).

In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 L/ora).
La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori. Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/mL olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'α1 glicoproteina acida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale.

La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si é sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica.

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non e stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg).
Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo).

La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri che sui tessuti di mammifero in vivo ed in vitro.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacopea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
OLANSEK compresse 7,5 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 56 compresse ciascuna.

Flaconi
OLANSEK compresse 7,5 mg è confezionato in flaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly UK Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/021/005 OLANSEK - 7.5 mg - compresse rivestite - flacone contenente 100 compresse rivestite.

EU/1/96/021/006 OLANSEK - 7.5 mg - compresse rivestite - 56 compresse rivestite in strisce, per scatola.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa di OLANSEK 10 mg contiene 10 mg di olanzapina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite per somministrazione orale
OLANSEK compresse 10 mg si presenta sotto forma di compresse bianche, rivestite e con stampato il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1.1 Indicazioni terapeutiche

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.

4.1.2 Ulteriori informazioni sugli studi clinici

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (p=0,001) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio iniziale consigliato di olanzapina è di 10 mg per via orale in dose unica giornaliera, indipendentemente dall'assunzione dei pasti.
In base alla condizione clinica del paziente, il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. Una dose giornaliera superiore alla dose terapeutica consigliata di 10 mg, ad esempio una dose giornaliera fino a 15 mg o superiore, è raccomandata solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

Bambini: olanzapina non è stata valutata in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani: generalmente, non è richiesto un dosaggio iniziale più basso, anche se una riduzione della dose dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando le situazioni cliniche lo consigliano.

Pazienti con insufficienza renale e/o epatica: in questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

Variazioni posologiche legate al sesso del paziente: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio per pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

Pazienti fumatori: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori.

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti (vedere anche Paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere e Paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche).

4.3 Controindicazioni

Olanzapina é controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualunque dei suoi componenti. Olanzapina è controindicata nei pazienti notoriamente a rischio per il glaucoma ad angolo chiuso.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Malattie concomitanti. Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica in vitro, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Lattosio: olanzapina compresse contiene lattosio.

Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi èpatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento. Si consiglia cautela in pazienti con SGPT e/o SGOT elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici. In presenza di valori elevati di SGOT e/o SGPT durante la terapia con olanzapina, devono essere effettuati controlli periodici e deve essere tenuta presente la possibilità di una riduzione del dosaggio.

Come per altri farmaci neurolettici, si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. 32 pazienti con precedenti di neutropenia od agranulocitosi correlate a clozapina hanno ricevuto olanzapina senza presentare una diminuzione della neutrofilia basale.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN). La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al il trattamento antipsicotico. Rari casi riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina.
Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta.

Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere sospesi.
Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da patologie associate a convulsioni.

Discinesia tardiva. Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incídenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

A causa degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In studi clinici con olanzapina condotti su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Nel corso di studi clinici, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti. Solo in 8 pazienti su 1685 si é osservato in varie situazioni un intervallo QT corretto aumentato. Comunque, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Altri farmaci potenzialmente in grado di interferire con olanzapina. Dosi singole di un antiacido (Alluminio, magnesio) o di cimetidina non interferiscono con la biodisponibilità orale di olanzapina. Comunque, la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.
Il fumo (nei pazienti non fumatori la clearance di olanzapina è ridotta del 33% e l'emivita è prolungata del 21% rispetto ai pazienti fumatori) o la contemporanea terapia con carbamazepina (la clearance di olanzapina è aumentata del 44% e l'emivita terminale è ridotta del 20% quando viene somministrata contemporaneamente a carbamazepina) possono accelerare il metabolismo dell'olanzapina. Il fumo e la terapia con carbamazepina inducono l'attività del citocromo P450-1A2.
La farmacocinetica della teofillina, che viene metabolizzata dal citocromo P450-1A2, non e modificata dall'olanzapina. L'effetto di potenti inibitori dell'attività del citocromo P450-1A2 sulla farmacocinetica dell'olanzapina non è stato studiato.

Potenziali interferenze di olanzapina con altri farmaci. In studi clinici con dose singola di olanzapina, non e stata osservata inibizione del metabolismo di farmaci quali imipramina-desipramina (P450-2D6 o P450-3A1/A2), warfarin (P450-2C9), teofillina (P450-1A2) o diazepam (P450-3A4 e P450-2C19).
Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.
E' stata studiata in vitro la capacità di olanzapina di inibire il metabolismo indotto da 5 citocromi principali. Tali studi evidenziarono costanti di inibizione per il 3A4 (491 µM), 2C9 (751µM), 1A2 (36 µM), 2C19 (920 µM), 2D6(89 µM), che confrontate con le concentrazioni plasmatiche di olanzapina di circa 0,2 µM, significherebbero un'attività inibitoria massima dell'olanzapina inferiore allo 0,7% sui sistemi citocromiali P450.
L'implicazione clinica di queste scoperte è sconosciuta.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza. Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico nel caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina.
Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Allattamento. Durante l'allattamento di ratti trattati con olanzapina, il farmaco è stato eliminato con il latte. Non è noto se olanzapina venga eliminata nel latte materno umano. Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenti (>10%).
I soli effetti indesiderati frequenti riscontrati nei pazienti trattati con olanzapina durante gli studi clinici, sono stati la sonnolenza e l'aumento ponderale. L'aumento ponderale é stato correlato alla presenza, prima del trattamento, di un indice di massa corporea più basso ed all'impiego di un dosaggio iniziale uguale o superiore a 15 mg.

Occasionali (1-10%).
Effetti indesiderati occasionali verificatisi con olanzapina durante gli studi clinici sono stati vertigini, aumento dell'appetito, edema periferico, ipotensione ortostatica e lievi e transitori effetti anticolinergici, quali stipsi e secchezza delle fàuci.
Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedi paragrafo 4.4).

In studi clinici controllati, i pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di informazioni anamnestiche dettagliate relative alla presenza di disturbi individuali del movimento di natura extrapiramidale ad esordio acuto e tardivo, allo stato attuale non è possibile concludere che olanzapina induca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Rari (<1%):
Raramente sono state osservate reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea.

Altri effetti:
Talvolta sono stati riscontrati innalzamenti dei livelli plasmatici di prolattina, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggioranza dei pazienti, i livelli sono tornati a valori normali senza interrompere il trattamento.
Come per altri antipsicotici, rari casi, riferiti come Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN) sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina (vedere anche paragrafo 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
In rari casi sono stati osservati elevati livelli di creatinfosfochinasi.
Come per altri farmaci neurolettici, sono state occasionalmente osservate alterazioni ematologiche, quali leucopenia e trombocitopenia.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sémpre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un'adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non e cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta puo determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare eventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki<100 nM) per i recettori della serotonina 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6, della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m_1-m_5), per quelli adrenergici α_1 ed istaminici H_1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2.
Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (>65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 L/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di effetti collaterali.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 L/ora). Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n=467) e di sesso maschile (n=869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina <10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance del farmaco (21,2 verso 25,0 L/ora) rispetto ai soggetti sani. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57% dell'olanzapina marcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 L/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 L/ora).

In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 L/ora).
La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori. Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/mL olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'α_1 glicoproteina acida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale.

La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si è sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica.

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg).
Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo).

La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello svilupp fetale ed una ransitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri che sui tessuti di mammifero in vivo ed in vitro.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacopea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luògo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
OLANSEK compresse 10 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 7, 28, 56 compresse.

Flaconi
OLANSEK compresse 10 mg è confezionato in Flaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I Flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Ltd UK, Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.

NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/021/007 OLANSEK - 10 mg - compresse rivestite - flacone contenente 100 compresse rivestite.
EU/1/96/021/008 OLANSEK - 10 mg - compresse rivestite - 7 compresse rivestite in strisce, per scatola.
EU/1/96/021/009 OLANSEK - 10 mg - compresse rivestite - 28 compresse rivestite in strisce, per scatola.
EU/1/96/021/010 OLANSEK - 10 mg - compresse rivestite - 56 compresse rivestite in strisce, per scatola.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO 2

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK COMPRESSE 2,5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su OLANSEK. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE OLANSEK?

Ogni compressa di OLANSEK contiene 2,5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
OLANSEK compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di OLANSEK da 2,5 mg sono bianche. Esse sono disponibili in scatole di cartone, ciascuna contenente 28 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

OLANSEK fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly UK Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.
OLANSEK è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO OLANSEK?

OLANSEK viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE OLANSEK

Non deve assumere OLANSEK se in passato ha avuto una reazione allergica a OLANSEK o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene OLANSEK". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere OLANSEK.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo OLANSEK, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere OLANSEK:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di OLANSEK con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con OLANSEK assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere OLANSEK, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con OLANSEK poiché l'assunzione contemporanea di OLANSEK ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume OLANSEK c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che OLANSEK contiene lattosio.

COME ASSUMERE OLANSEK

Il suo medico le dirà quante compresse di OLANSEK deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di OLANSEK da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di OLANSEK una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di OLANSEK per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con OLANSEK per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

OLANSEK non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina).
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio.
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di OLANSEK superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di OLANSEK) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di OLANSEK possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente OLANSEK può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di OLANSEK le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België/Belgien: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^{0} χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK COMPRESSE 2,5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su OLANSEK. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE OLANSEK?

Ogni compressa di OLANSEK contiene 2,5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
OLANSEK compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di OLANSEK da 2,5 mg sono bianche. Esse sono disponibili in flaconi, ciascuno contenente 100 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

OLANSEK fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly UK Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.
OLANSEK è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO OLANSEK?

OLANSEK viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE OLANSEK

Non deve assumere OLANSEK se in passato ha avuto una reazione allergica a OLANSEK o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene OLANSEK". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere OLANSEK.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo OLANSEK, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere OLANSEK:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di OLANSEK con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con OLANSEK assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere OLANSEK, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con OLANSEK poiché l'assunzione contemporanea di OLANSEK ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume OLANSEK c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che OLANSEK contiene lattosio.

COME ASSUMERE OLANSEK

Il suo medico le dirà quante compresse di OLANSEK deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di OLANSEK da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di OLANSEK una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di OLANSEK per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con OLANSEK per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

OLANSEK non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina).
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio.
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di OLANSEK superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di OLANSEK) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di OLANSEK possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrèdiscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente OLANSEK può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di OLANSEK le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België/Belgien: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^{0} χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Österreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK COMPRESSE 5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su OLANSEK. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE OLANSEK?

Ogni compressa di OLANSEK contiene 5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
OLANSEK compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di OLANSEK da 5 mg sono bianche. Esse sono disponibili in scatole di cartone, ciascuna contenente 28 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

OLANSEK fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lillv UK Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.
OLANSEK è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO OLANSEK?

OLANSEK viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE OLANSEK

Non deve assumere OLANSEK se in passato ha avuto una reazione allergica a OLANSEK o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene OLANSEK". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere OLANSEK.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo OLANSEK, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza.. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere OLANSEK:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di OLANSEK con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con OLANSEK assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere OLANSEK, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con OLANSEK poiché l'assunzione contemporanea di OLANSEK ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume OLANSEK c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che OLANSEK contiene lattosio.

COME ASSUMERE OLANSEK

Il suo medico le dirà quante compresse di OLANSEK deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di OLANSEK da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di OLANSEK una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di OLANSEK per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con OLANSEK per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario

OLANSEK non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina).
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio.
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di OLANSEK superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di OLANSEK) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di OLANSEK possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente OLANSEK può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di OLANSEK le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België/Belgien: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^0 χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Österreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK COMPRESSE 5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su OLANSEK. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE OLANSEK?

Ogni compressa di OLANSEK contiene 5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
OLANSEK compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di OLANSEK da 5 mg sono bianche. Esse sono disponibili in flaconi, ciascuno contenente 100 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

OLANSEK fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly UK Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.
OLANSEK è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO OLANSEK?

OLANSEK viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE OLANSEK

Non deve assumere OLANSEK se in passato ha avuto una reazione allergica a OLANSEK o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene OLANSEK". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere OLANSEK.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo OLANSEK, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza.. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere OLANSEK:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di OLANSEK con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con OLANSEK assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere OLANSEK, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con OLANSEK poiché l'assunzione contemporanea di OLANSEK ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume OLANSEK c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che OLANSEK contiene lattosio.

COME ASSUMERE OLANSEK

Il suo medico le dirà quante compresse di OLANSEK deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di OLANSEK da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di OLANSEK una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di OLANSEK per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con OLANSEK per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario

OLANSEK non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina).
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio.
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di OLANSEK superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di OLANSEK) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di OLANSEK possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente OLANSEK può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di OLANSEK le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België/Belgien: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^{0} χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Österreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK COMPRESSE 7,5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su OLANSEK. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE OLANSEK?

Ogni compressa di OLANSEK contiene 7,5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
OLANSEK compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di OLANSEK da 7,5 mg sono bianche. Esse sono disponibili in scatole di cartone, ciascuna contenente 56 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

OLANSEK fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly UK Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.
OLANSEK è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO OLANSEK?

OLANSEK viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE OLANSEK

Non deve assumere OLANSEK se in passato ha avuto una reazione allergica a OLANSEK o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene OLANSEK". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere OLANSEK.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo OLANSEK, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere OLANSEK:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di OLANSEK con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con OLANSEK assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere OLANSEK, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con OLANSEK poiché l'assunzione contemporanea di OLANSEK ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume OLANSEK c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che OLANSEK contiene lattosio.

COME ASSUMERE OLANSEK

Il suo medico le dirà quante compresse di OLANSEK deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di OLANSEK da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di OLANSEK una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di OLANSEK per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con OLANSEK per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

OLANSEK non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina).
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio.
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di OLANSEK superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di OLANSEK) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di OLANSEK possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente OLANSEK può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di OLANSEK le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België/Belgien: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15° χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK COMPRESSE 7,5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su OLANSEK. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE OLANSEK?

Ogni compressa di OLANSEK contiene 7,5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
OLANSEK compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di OLANSEK da 7,5 mg sono bianche. Esse sono disponibili flaconi, ciascuno contenente 100 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

OLANSEK fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly UK Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.
OLANSEK è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO OLANSEK?

OLANSEK viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE OLANSEK

Non deve assumere OLANSEK se in passato ha avuto una reazione allergica a OLANSEK o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene OLANSEK". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere OLANSEK.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo OLANSEK, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere OLANSEK:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di OLANSEK con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con OLANSEK assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere OLANSEK, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con OLANSEK poiché l'assunzione contemporanea di OLANSEK ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume OLANSEK c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che OLANSEK contiene lattosio.

COME ASSUMERE OLANSEK

Il suo medico le dirà quante compresse di OLANSEK deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di OLANSEK da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di OLANSEK una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di OLANSEK per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con OLANSEK per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

OLANSEK non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina).
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio.
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di OLANSEK superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di OLANSEK) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di OLANSEK possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente OLANSEK può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di OLANSEK le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België/Belgien: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^0 χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland. Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK COMPRESSE 10 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su OLANSEK. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE OLANSEK?

Ogni compressa di OLANSEK contiene 10 mg del principio attivo OLANZAPINA.
OLANSEK compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di OLANSEK da 10 mg sono bianche. Esse sono disponibili in scatole di cartone, ciascuna contenente 7, 28, 56 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

OLANSEK fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly UK Ltd.,Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.
OLANSEK è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO OLANSEK?

OLANSEK viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE OLANSEK

Non deve assumere OLANSEK se in passato ha avuto una reazione allergica a OLANSEK o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene OLANSEK". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere OLANSEK.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo OLANSEK, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere OLANSEK:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di OLANSEK con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con OLANSEK assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere OLANSEK, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con OLANSEK poiché l'assunzione contemporanea di OLANSEK ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume OLANSEK c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che OLANSEK contiene lattosio.

COME ASSUMERE OLANSEK

Il suo medico le dirà quante compresse di OLANSEK deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di OLANSEK da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di OLANSEK una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di OLANSEK per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con OLANSEK per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

OLANSEK non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina).
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio.
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di OLANSEK superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di OLANSEK) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di OLANSEK possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente OLANSEK può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di OLANSEK le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België/Belgien: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^{0} χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK COMPRESSE 10 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su OLANSEK. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE OLANSEK?

Ogni compressa di OLANSEK contiene 10 mg del principio attivo OLANZAPINA.
OLANSEK compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di OLANSEK da 10 mg sono bianche. Esse sono disponibili inflaconi, ciascuno contenente 100 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

OLANSEK fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly UK Ltd.,Kingsclere Road, Basingstoke, Regno Unito.
OLANSEK è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO OLANSEK?

OLANSEK viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE OLANSEK

Non deve assumere OLANSEK se in passato ha avuto una reazione allergica a OLANSEK o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene OLANSEK". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere OLANSEK.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo OLANSEK, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere OLANSEK:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di OLANSEK con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con OLANSEK assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere OLANSEK, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con OLANSEK poiché l'assunzione contemporanea di OLANSEK ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume OLANSEK c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che OLANSEK contiene lattosio.

COME ASSUMERE OLANSEK

Il suo medico le dirà quante compresse di OLANSEK deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di OLANSEK da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di OLANSEK una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di OLANSEK per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con OLANSEK per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

OLANSEK non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina).
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio.
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di OLANSEK superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di OLANSEK) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di OLANSEK possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente OLANSEK può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.
Se l'assunzione di OLANSEK le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

OLANSEK è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België/Belgien: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^{0} χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμιας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel. (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel. (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250 Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel. (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

98A7741

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(1651469/1) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

- **presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1998

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1998
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1998 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1998

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari.

- annuale	L.	484.000
- semestrale	L.	275.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi.

- annuale	L.	396.000
- semestrale	L.	220.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi.

- annuale	L.	110.000
- semestrale	L.	66.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:

- annuale	L.	102.000
- semestrale	L.	66.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:

- annuale	L.	260.000
- semestrale	L.	143.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali.

- annuale	L.	101.000
- semestrale	L.	65.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:

- annuale	L.	254.000
- semestrale	L.	138.000

Tipo F - *Completo* Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F)

- annuale	L.	1.045.000
- semestrale	L.	565.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2)

- annuale	L.	935.000
- semestrale	L.	495.000

Integrando con la somma di **L. 150.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale *- parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1998.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	154.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	100.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1998
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	451.000
Abbonamento semestrale	L.	270.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082146/85082189

* 4 1 1 2 5 0 2 1 0 0 9 8 *

L. 7.500